Fuente: https://meridian.allenpress.com/radiation-research/article/195/1/1/446280/Commonalities-Between-COVID-19-and-Radiation

Puntos en común entre la COVID-19 y lesión por radiación.

Carmen I. Rios; David R. Cassatt; Brynn A. Hollingsworth; Merriline M. Satyamitra; Yeabsera S. Tadesse; Lanyn P. Taliaferro; Thomas A. Winters; Andrea L. DiCarlo.

16/10/2020

Radiat Res (2021) 195 (1): 1–24.
https://doi.org/10.1667/RADE-20-00188.1

A medida que surgen los componentes multisistémicos de la COVID-19, se pueden dibujar etiologías paralelas entre la infección SARS-CoV-2 y las lesiones por radiación. Mientras que algunas personas infectadas con SARS-CoV-2 se presentan como asintomáticos, otros exhiben síntomas leves que pueden incluir fiebre, tos, escalofríos y síntomas inusuales como pérdida de sabor y olor y enrojecimiento en las extremidades (por ejemplo, "dedos de los pies", sugerentes de daño por microvasos). Aún otros alarman a los proveedores de atención médica con indicadores de mortalidad de alto riesgo que incluyen el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), hipercoagulación multi-orgánica, hipoxia y daño cardiovascular. Los investigadores están reenfocando rápidamente su ciencia para abordar este virus enigmático que parece revelarse de nuevas maneras sin discriminación. A medida que los investigadores comienzan a identificar marcadores tempranos de la enfermedad, la identificación de puntos comunes con otras patologías puede proporcionar algunas pistas. Curiosamente, los años de investigación en el campo de la biología de la radiación documentan la naturaleza múltiple compleja de otro estado de la enfermedad que ocurre después de la exposición a altas dosis de radiación: el síndrome de radiación aguda (ARS). La inflamación es un factor común clave en la COVID-19 y el síndrome de radiación aguda ARS, e impulsa el daño de varios sistemas que altera dramáticamente la homeostasis biológica. Ambas condiciones inician una tormenta de citocinas, con moléculas proinflamatorias similares incrementadas y otras moléculas antiinflamatorias que dismininuyen su proliferación. Estos cambios se manifiestan de varias maneras, con un impacto en la salud demostrablemente mayor en pacientes que tienen afecciones médicas subyacentes. El impacto humano potencialmente dramático deel síndrome de radiación aguda, ARS, ha guiado la ciencia que ha identificado a muchos biomarcadores de exposición a la radiación, estableció estrategias de gestión médica parael síndrome de radiación aguda, ARS, y ha llevado al desarrollo de contramedidas médicas para su uso en caso de una emergencia de salud pública de radiación. Estos esfuerzos ahora se pueden aprovechar para ayudar a dilucidar los mecanismos de acción de las lesiones de la COVID-19. Además, esta intersección entre la COVID-19 y el síndrome de radiación aguda, ARS, puede apuntar a los enfoques que podrían acelerar el descubrimiento de tratamientos para ambos.

Introducción:

El mundo está actualmente en el control de una pandemia global. A partir del 10 de septiembre de 2020, se han informado más de 50 millones de casos de la Covid-19, la enfermedad causada por el síndrome respiratorio agudo de coronavirus 2 (SARS-CoV-2), se ha informado en todo el mundo. A la vanguardia de la dirección de actividades de investigación centradas en la combinación de la Covid-19 se encuentra el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) dentro de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH). En abril de 2020, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas que dirige Ánthony Fáuchi, NIAID. publicó el Plan Estratégico NIAID para la Covid-19 Research2 que describe los esfuerzos de NIAID para comprender mejor el SARS-CoV-2 y acelerar el desarrollo de herramientas biomédicas seguras. El plan es un documento bien definido que se centra en cuatro prioridades de investigación: mejorar el conocimiento fundamental del SARS-CoV-2 y Covid-19; apoyando el desarrollo de diagnósticos y ensayos; caracterización y prueba de terapéutica; y desarrollar vacunas seguras y efectivas contra SARS-CoV-2. En el documento se describe un plan de investigación detallado para cada área prioritaria.

La novedad de la nueva enfermedad del coronavirus de 2019 (Covid-19) está subrayada por el hecho de que no hay terapias aprobadas por la FDA o con licencia específica para los virus corona. La vía tradicional de desarrollo de fármacos para la terapéutica (y las herramientas de diagnóstico) puede ser un proceso de años con hitos que requieren recursos extensos para lograr. Sin embargo, la urgencia de la pandemia Covid-19 enfatiza la necesidad de un rápido desarrollo y pruebas de candidatos terapéuticos y de diagnóstico prometedores. Los enfoques para acelerar el proceso de desarrollo se están explorando en otras áreas de la ciencia donde se pueden investigar las tendencias superpuestas. La terapéutica desarrollada para otras indicaciones clínicas podría reutilizarse potencialmente para tratar la COVID-19; Algunas de esas posibilidades se discuten en esta revisión. Del mismo modo, las características patológicas y la forma de progresión de otras indicaciones similares a CoVID-19 podrían dilucidar cómo mitigar y tratar de manera efectiva esta enfermedad. En esta revisión, describimos los paralelos observados entre CoVID-19 y los efectos biológicos de la lesión por radiación que incluyen componentes inmediatos y a largo plazo: el síndrome de radiación aguda (A R) y los efectos retrasados de la exposición a la radiación aguda (querido).

El programa de radiación y contramedidas nucleares (RNCP) dentro del NIAID es uno de esos programas en el que el trabajo científico es relevante para la respuesta CoVID-19. El programa de radiación y contramedidas nucleares, RNCP, se inició en 2004, con la misión de apoyar la investigación para desarrollar contramedidas médicas para diagnosticar (biodosimetría) y tratar lesiones por radiación que conducen a ARS y a raíz de una emergencia de salud pública de radiación. Las marcadas similitudes entre la CoVID-19 y las lesiones por radiación descritas en esta revisión tienen una base importante: la respuesta inflamatoria. Varios productos actualmente en desarrollo dentro del programa de radiación y contramedidas nucleares RNCP, para tratar la exposición a la radiación, funcionan al enfocarse en la inflamación que puede provocar daño tisular. De hecho, los enfoques desarrollados para tratar la fibrosis pulmonar inducida por la radiación y el nivel del daño vascular investigado se discuten aquí en el contexto de la Covid-19.
.

Objetivos:

Aquí destacamos algunos de los sistemas y áreas inmunológicas afectadas tanto por la Covid-19 como por la exposición a la radiación aguda, aunque a diferentes niveles. En ambos casos, el resultado es una afectación sistémica que puede causar daño a muchas partes del cuerpo, incluido el sistema vascular, pulmón, corazón, riñones, hígado, intestino, ojos y cerebro. Independientemente del órgano objetivo, la hiperactivación de las vías inmunogénicas está en el corazón de la respuesta del cuerpo para superar el SARS-CoV-2 y la exposición aguda a la radiación (1). Las citocinas son producidas por una variedad de células inmunes

(es decir, macrófagos, linfocitos B, linfocitos T y mástil) y células no inmunes (es decir, endotelial, fibroblastos y estroma). En circunstancias normales, las citocinas tienen una vida media corta y actúan como mediadores locales dentro de un microambiente; Por lo tanto, las citocinas circulantes en la sangre están por debajo del límite de detección de la mayoría de los kits de ensayo disponibles comercialmente (2). Esta compleja red de comunicación proporciona un sistema inmune saludable con las señales adecuadas para elaborar una respuesta proporcional contra un agente infeccioso o estímulos inflamatorios. En otros casos, la reacción es tan fuerte que aumentan los niveles de citocinas circulantes, lo que resulta en una "tormenta de citocinas" (también llamada hipercytoquinemia 3) o un exceso de acción del sistema inmune que crea una respuesta inflamatoria generalizada que puede provocar daños en los tejidos sistémicos. La tormenta de citoquinas es el nexo entre la infección por SARS-CoV-2 y la exposición a la radiación; Ambos dan como resultado una inflamación sistémica que devastan el cuerpo (1, 3).

Una gran cantidad de literatura temprana ha descrito el síndrome de tormenta de citoquinas (CSS) en pacientes con Covid-19 (4-15). Por ejemplo, en un estudio de 50 pacientes, los niveles de expresión de 14 de 48 citocinas estudiadas se asociaron con gravedad y progresión de la enfermedad, con la proteína 10 inducida por interferón (IFN)-? y la proteína quimiotáctica de monocitos-3 observados como excelentes predictores de progresión de la enfermedad. (dieciséis). También se observó aumentos en el factor estimulante de colonias de la colonía de los granulocitos (GM-CSF) y la interleucina-6 (IL-6) debido a la sobreactivación de las células T (17). Otro estudio retrospectivo con 3939 pacientes muestra formas leves y graves de enfermedad COVID-19 que resultan en cambios en los subconjuntos de leucocitos circulantes y la secreción de citocinas (8). En particular, Vaninov et al. Señaló que los altos niveles persistentes de tres citocinas (antagonista del receptor CXCL10, CCL7 e IL-1) se asociaron con una mayor carga viral, pérdida de función pulmonar, lesión pulmonar y un resultado fatal (12). En base a este tipo de hallazgos de niveles elevados de citocinas específicas, en junio de 2020 la FDA emitió una Autorización de Uso de Emergencia (EUA) para una prueba de diagnóstico in vitro basada en medir los niveles de IL-6 circulantes en suero o plasma para el manejo de los pacientes con Covid-194 (discutido con más detalle a continuación). Sin embargo, las tecnologías emergentes que miden "firmas de citocinas" demuestran variabilidad entre los sujetos y resaltan la necesidad de el desarrollo de tratamientos personalizados basados en estos datos.

Como se observó en la CoVID-19, muchas células también liberan citocinas después de la exposición a la radiación, incluidas las células endoteliales, los fibroblastos, las células inmunes y las células parenquimatosas. La interacción y la activación temprana de las reacciones inflamatorias que involucran proteínas en la cascada de citocinas, como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento transformante (TGF), el factor de necrosis tumoral (TNF-a) e interleucinas (IL S) es responsable de los responsables de Querida. Las citocinas y las quimiocinas que atraen células inmunes y conducen a la inflamación incluyen IL-1a e IL-6. Las células inflamatorias causan que ocurran muchos otros cambios, como la muerte celular, la promoción de la fibrosis y la hinchazón del tejido. Estas citocinas están involucradas en reacciones tempranas y tardías, como las principales citocinas en la respuesta de las células de la piel a la radiación ionizante, e incluyen IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) menos a, factor de crecimiento transformador (TGF) (TGF) menos ß, que puede ser pro o antiinflamatorio dependiendo del tejido y el contexto de liberación, y las quimiocinas IL-8 y la eotaxina (18). Las citocinas se pueden agrupar ampliamente como citocinas proinflamatorias como TNF-a, IL-1a y ß, IL-17; Factor de crecimiento endotelial angiogénico/vascular (VEGF), TNF-a y FGF; IL-4 antiinflamatorio, IL-10 y TGF-ß; IL-6 profibrótico y TGF-ß; inmune IL-2, IL-4 e IL-7; y Hematopoyética CSF1, GM-CSF, IL-3 y EPO (19). Curiosamente, la persistencia de citocinas inflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento, como TGF-ß, IFN-?, ET-1, IL-4, IL-13, conduce a la fibrosis pulmonar (20). En particular, la IL-6, que parece ser un jugador clave en la respuesta al SARS-CoV-2, también se altera después de la irradiación; Sin embargo, su papel en la lesión pulmonar inducida por la

radiación aún no está claro (21).

Además de la tormenta de citoquinas, la desregulación del sistema renina-angiotensina (RAS) juega un papel crítico en la patogénesis de la Covid-19 (22) y la exposición a la radiación. La vía Ras, que regula el sistema de regulación de fluidos del cuerpo, depende de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y ACE2.

Lal ACE regula la presión arterial, el agua y los niveles de sodio, así como la inflamación, la proliferación y la vasoconstricción. ACE2, el receptor objetivo del SARS-CoV-2, está involucrado en la degradación de la Angiotensina 2 para producir Angiotensina 1-7 y luego más a la angiotensina 1-5, que es el péptido efector (23). ACE2 se puede encontrar en una variedad de órganos (por ejemplo, corazón, riñón, tejido adiposo, células de músculo liso vascular, tejido cerebral, testículos, tracto gastrointestinal (IG), etc.). Juntos ACE/ACE2 promueven la vasodilatación para reducir la presión arterial y mantener la homeostasis del RAS. ACE2 se expresa en todo el cuerpo, por lo que no sorprende que juegue muchos roles fisiológicos, que se extienden más allá de su capacidad para reducir la presión arterial. Estos incluyen protección cardíaca y pulmonar por ACE2. Un estudio de ratón de Imai et al. muestra que Angiotensina 2, regulado por ACE, impulsa una falla pulmonar grave a través del receptor AT1A, mientras que ACE2 y los receptores AT2 protegen contra la lesión pulmonar. El grupo mostró que la ACE2 humana recombinante exógena reduce la falla pulmonar aguda en los knockout de ACE2 y los ratones de tipo salvaje (24, 25), e impacta la desregulación gastrointestinal y las complicaciones diabéticas (26). Como SARS-CoV-2 (27) se une a ACE2, es posible que los receptores ACE2 estén regulados negativamente, causando un desequilibrio en el sistema renin-angiotensina, RAS (28).

Tanto la citocina como los desequilibrios del sistema renin-angiotensina, RAS, pueden tener implicaciones en el desarrollo de lesiones de pulmón y otras órganos tanto para Covid-19 (3, 22, 27) como para la exposición ionizante de la radiación (29, 30), aunque la interacción es compleja y no completamente entendida. En general, la infección SARS-CoV-2 (31) y la exposición ionizante de la radiación (31) desencadenan citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IFN-a, IFN-?, IL-1ß, IL-6, IL-12, IL-18 , IL-33, TNF-a, TGF-ß, etc.). En el caso de la Covid-19, el pulmón es el objetivo inicial más frecuente y, en algunos casos, la lesión progresa de la neumonitis (32, 33) al síndrome de dificultad respiratoria aguda (A R D S). Esta mayor respuesta inflamatoria crónica crea un entorno pro-fibrótico que produce fibrosis a largo plazo seguido de disfunción órgano. Del mismo modo, la exposición a la radiación también puede provocar fibrosis pulmonar (34-36), así como lesiones a otros órganos (37-39).

La vasculatura también está dirigida por SARS-CoV-2, como lo demuestra la prevalencia de eventos trombóticos sistémicos (40), endotelititis (inflamación endotelial) (41) y "dedos de los pies covid" (sugeriendo la disfunción de los microvasos en las extremidades) (42, 43). Se ha demostrado que el virus infecta directamente las células endoteliales (41), y su desregulación posterior probablemente explica las muchas coagulopatías y trombosis vasculares que se han observado en pacientes con Covid-19. Recientemente, Zamboni (44) describió la Covid-19 como una enfermedad vascular, con la célula endotelial que emerge como un objetivo potente para el SARS-CoV-2, mientras que el endotelio es el punto clave de la patogénesis de la Covid-19, orquestando la citoquina "y eldaño a múltiples órganos (45). En casos severos, esta disfunción ha llevado a accidentes cerebrovasculares (46) y otra afectación cardiovascular (47). Del mismo modo, la exposición a la radiación aguda conduce a una lesión vascular (48) a través de la apoptosis y la senescencia de las células endoteliales, así como a través de un aumento en las moléculas de adhesión celular (49) y la desregulación de la homeostasis de coagulación (50).

Otro objetivo común de la exposición a la radiación, el SARS-CoV-2 y la radiación aguda es la vía de piroptosis o la muerte celular programada dependiente de caspasa-1 de las células eucariotas. La piroptosis es un mecanismo por el cual el sistema inmune innato del cuerpo despeja los patógenos

y promueve una respuesta inmune adaptativa. La caspasa-1 inicia la inflamación que da como resultado la formación de poros de membrana plasmática en células infectadas por patógenos, lo que permite que ingrese el agua, causando hinchazón y lisis osmótica. Además, la caspasa-1 promueve la escisión del ADN cromosómico y la condensación nuclear. La caspasa-1 se activa mediante receptores tipo Toll (TLR) y receptores de tipo NOD (NLR) presentes en células inmunes, como macrófagos o células epiteliales, que detectan señales de peligro extracelulares e intracelulares producidas por patógenos o lesiones tisulares. Esta red de comunicación celular da como resultado una cascada inflamatoria iniciada por NF-kB, proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) y el factor regulador de interferón (IRF)-Vías dependientes, activando IFN-a/ß, TNF-a/ß, ILL, IL -12, IL-6, IL-8 y Pro-IL-1ß. La vía de piroptosis también está implicada en la muerte de las células inmunes (por ejemplo, en el bazo) después de la exposición a la radiación aguda (51, 52). Además, la vía de señalización NF-kB/TNF-a también se activa en respuesta a la radiación ionizante, lo que resulta en una cascada de citocina similar. De hecho, un estudio publicado recientemente mostró que la piroptosis puede desempeñar un papel en la inflamación pulmonar inducida por la radiación y la fibrosis (53).

Biomarcadores.

Biomarcadores en fisiopatología de la Covid-19 y lesión por radiación:

Existe una notable similitud en el patrón de respuesta de biomarcador a la infección SARS-CoV-2 y la exposición a la radiación. Se observan cambios significativos en los biomarcadores hematológicos, químicos, inflamatorios e inmunes en COVID-19 y en pacientes irradiados. Aunque el insulto (infección o exposición aguda a la radiación) es muy diferente, las patologías resultantes convergen con la disfunción multiorgánica (MOD), lo que resulta en falla multiorgánica (MOF) y mortalidad. Los biomarcadores exclusivos de cada insulto, como la disfunción del olor para Covid-19, o los enfoques citogenéticos, genómicos o metabolómicos para la biodosimetría de la radiación no se discuten aquí.

Hematología:
El enfoque clásico de la hematología se ha convertido en una herramienta valiosa para predecir el resultado, así como la estratificación y el manejo de los pacientes con COVID-19 (54-59). Por ejemplo, un análisis retrospectivo comparó los recuentos de hemocitos (neutrófilos, linfocitos y plaquetas; o "puntuación de PNL") y encontró una fuerte correlación entre la puntuación de PNL y la progresión de la enfermedad de la Covid-19, mientras que otro estudio publicado anotado disminución de los linfocitos se asocia con la gravedad CoVID-19 (60, 61). Además, Chen et al. realizó un estudio retrospectivo en 548 pacientes y señaló que los recuentos de linfocitos, subconjuntos de células T, eosinófilos y plaquetas disminuyeron notablemente, especialmente en pacientes graves/críticos y fatales. El aumento del recuento de neutrófilos y la relación neutrófilos a linfocitos fueron predominantes en casos severos/críticos o no supervivientes (61). A partir de estudios separados, se observó que un aumento en la relación neutrófilos a linfocitos (NLR) es una señal de alerta temprana para Covid-19 severo (59, 62, 63). Estos datos están respaldados por los hallazgos de un estudio publicado de 75 pacientes de Suzhuo, China, con infección confirmada de la Covid-19; Los índices hematológicos anormales de la Covid-19 comunes al ingreso incluyeron hiperfibrinogenemia, linfopenia, elevación del dímero D y leucopenia, que fueron significativamente diferentes entre los grupos covid-19 leve/moderado y grave. Además, el cambio dinámico de NLR y el nivel D-Dimer puede distinguir casos severos de la Covid-19 del leve/moderado (64).

Los datos hematológicos podrían refinarse aún más para interrogar a una población de células individuales (como linfocitos o plaquetas) que produjeron una correlación significativa con la progresión y gravedad de la Covid-19. Un metaanálisis de 3.099 pacientes de 24 estudios diferentes mostró que los

pacientes a los que no les fue bien tenían recuentos de linfocitos bajos (diferencia media de-361.06/μL) en comparación con los pacientes que tuvieron buenos resultados (65). Otros investigadores también han informado de linfopenia como un biomarcador clave en pacientes con COVID-19 (66-68); Terpos et al. (68) se refirió a la linfopenia como "un hallazgo de laboratorio cardinal, con potencial pronóstico", instando a la necesidad de una evaluación longitudinal de los parámetros para seguir la dinámica de la progresión de la enfermedad. La trombocitopenia también se observa comúnmente entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 y un bajo recuento de plaquetas se asocia con una mayor mortalidad (57, 69-74). Se plantea la hipótesis de que SARS-CoV-2 infecta tanto las células de la médula ósea como las plaquetas a través del receptor CD13, induciendo la inhibición del crecimiento y la apoptosis. Esta entrada interrumpe la hematopoyesis, lo que resulta en trombocitopenia. Otra causa de trombocitopenia se atribuye a la lesión pulmonar debido a la activación, la agregación y la retención de plaquetas en el pulmón. La formación de trombo en el sitio de lesión pulmonar conduce a una disminución de la producción de plaquetas y un mayor consumo (75, 76). Curiosamente, en la mayoría de los casos, las disminuciones de plaquetas no alcanzaron un nivel donde ocurrió el sangrado espontáneo.

Como se ve con los pacientes con COVID-19, la exposición a la radiación también da como resultado perturbaciones hematológicas profundas en humanos, así como modelos animales irradiados, caracterizados por granulocitopenia, linfopenia y trombocitopenia (77-81). A diferencia de la Covid-19, las disminuciones significativas en los neutrófilos, además de otras citopenias, es un sello distintivo del síndrome de radiación aguda ARS (82). La búsqueda (Sistema para la evaluación y el archivo de accidentes de radiación basado en historias de casos) (82) Base de datos contiene 824 casos clínicos de 81 accidentes de radiación en 19 países y permite un análisis detallado del curso temporal de ARS, con la intención de estudiar todos los aspectos médicos del ARS y para obtener protocolos de tratamiento médico para víctimas de accidentes de radiación (protocolos de tratamiento médico; Metrepol) (83). El síndrome hematopoyético puede caracterizarse por la cinética del recuento de granulocitos (84). El sitio web de Radiation Emergency Medical Management (REMM) 5 brinda orientación sobre las víctimas de accidentes de radiación de triado basadas en la cinética de agotamiento de linfocitos. Se ha demostrado que la cinética del agotamiento de los linfocitos está directamente relacionada con la dosis de radiación absorbida de 0.5 a 10 grays (85-87). Además, la relación de neutrófilos a linfocitos se ha empleado para determinar la exposición a la dosis de radiación (88-90). Curiosamente, el agotamiento de plaquetas por sí solo no se ha utilizado para determinar la dosis de radiación, aunque la trombocitopenia se correlaciona directamente con la dosis de radiación y la utilización de plaquetas en los sitios de sangrado activo.

Biomarcadores séricos:

Los pacientes con COVID-19 moderado y grave mostraron un aumento significativo en los niveles de amiloide A (S S A), proteína C reactiva (PCR) que se correlacionó positivamente con la neumonía Covid-19 (24) y los niveles de albúmina sérica (ALB) (P menor que P, menor que 0,05) (62). La radiación también induce aumentos en el proteoma de suero y orina. La PCR y la amilasa sérica se elevan comúnmente después de la exposición a la radiación (91-93). En el accidente de criticidad en Tokaimura, los tres pacientes presentaron amilasa sérica elevada (94). Se informó que los niveles de PCR se correlacionan con el resultado clínico en pacientes expuestos a radiación durante el accidente nuclear de Chernobyl (95). De un estudio publicado que identificó 260 proteínas sensibles a la radiación (96), Partridge et al. (97) redujeron el panel a los niveles de IL-6, IL-1ß, TNF-a y TGF-ß como fuertemente correlacionados con la irradiación, con IL-6 emergiendo como el mejor marcador para Covid-19 y la exposición aguda a la radiación.

Electrolitos:

El desequilibrio electrolítico con potasio reducido, calcio, cloruro y sodio se observa en pacientes con COVID-19 (72, 76, 98). El análisis agrupado de datos sobre electrolitos séricos confirma que la hiponatremia, la hipocalemia y la hipocalcemia están asociadas con la gravedad de la Covid-19; Sin embargo, los autores advirtieron que la información adicional, como las concentraciones de calcio, los niveles de albúmina sérica y el estado de líquido de los pacientes, es necesaria para la interpretación precisa de los hallazgos de laboratorio (99). Curiosamente, los autores dibujan una correlación entre el desequilibrio electrolítico y la progresión de la enfermedad de la Covid-19 y MOF. SARS-CoV-2 se une a su receptor huésped, ACE2, y reduce la expresión de ACE2, lo que lleva a un aumento de la angiotensina II, lo que puede causar una mayor excreción de potasio por los riñones que resulta en hipocalemia, mientras que la angiotensina en plasma II se pretende como un mediador del Síndrome de distrés respiratorio agudo ARDS y el MOF resultante visto en un número significativo de pacientes con Covid-19 (100). Otra causa de pérdida de electrolitos en pacientes con COVID-19 se atribuye a causas GI como diarrea y emesis (101). Los Centros para el Control de Enfermedades de EE. UU. (CDC) han descrito un desequilibrio electrolítico similar, acompañado de diarrea y emesis, debido al daño y la interrupción del intestino después de la exposición a la radiación (102, 103).

Biomarcadores inmunes:

Los recuentos de linfocitos proporcionan una instantánea rápida del pronóstico para pacientes con COVID-19. La profundización en los subconjuntos de linfocitos proporciona una comprensión más clara del estado inmune del paciente, con valor diagnóstico y pronóstico (104). En un estudio de 103 pacientes, se informó una disminución significativa en las poblaciones de células T. En particular, los recuentos de células CD3+, CD4+, CD8+ y NK, asesinas naturales, disminuyeron, con la relación CD4+/CD8+aumentada en pacientes con COVID-19 en comparación con controles sanos (105). En otros estudios publicados, se observó una correlación entre la gravedad de la enfermedad y la reducción de las subunidades de células T (61, 66), así como la disminución en el número de células B (106).

Los cambios persistentes en el sistema inmune después de la exposición a la radiación se manifiestan como anormalidades en las poblaciones y la función linfoides (107). Los estudios de radiación han documentado cambios inmediatos en los subconjuntos de células T (108) y las células B (109) vinculadas a la dosis de radiación. En particular, el agotamiento de las células CD8+ se ha correlacionado con la radiación absorbida a dosis bajas (110). En los sobrevivientes de bomba atómica (bomba A), una disminución en las poblaciones de células T auxiliares CD4, la función atenuada de las células T, así como un aumento en las poblaciones de células B, lo que podría impulsar la inflamación a largo plazo. También se ha informado una reducción dependiente de la dosis de radiación en la población de células CD4+ (111, 112). Si bien estas métricas no se utilizan para monitorear la progresión de la enfermedad, son indicaciones de la disfunción inmune continua observada en pacientes después de la exposición a la radiación (113).

Disfunción vascular:

El análisis histológico de la Covid-19 ha demostrado que la presencia de SARS-CoV-2 dentro de las células endoteliales se asoció con grupos de células inflamatorias, lo que sugiere que la infección inicia la endotelitis en todo el cuerpo humano, lo que lleva a una macro y microcirculatoria disfunción sistémica en lechos vasculares (44). VEGF-D se observó como un biomarcador procoagulante indirecto de la progresión de la Covid-19 (114) y la angiopoyetina-2 (un marcador para la activación endotelial) se asoció con disfunción microvascular

(115). Se informó que las anormalidades vasculares como el engrosamiento vascular, detectados por la tomografía computarizada torácica (TC), se asocian significativamente con Covid-19, en comparación con la neumonía no covid-19 (59% versus 22%, P menor que 0.001) (116) (116) (116). En última instancia, la endoteliopatía converge con coagulopatías asociadas a Covid-19; Un estudio publicado recientemente mostró una elevación significativa en los marcadores de la activación de células endoteliales y plaquetas con mortalidad fuertemente correlacionada con el antígeno del factor Von Willebrand (VWF) y la trombomodulina plasmática (117).

También se ha informado la disfunción vascular resultante de la exposición a la radiación. De las 28 personas que murieron dentro de los 98 días posteriores al incidente de la criticidad de Chernobyl, las muertes se atribuyeron a las reacciones de piel, gastrointestinal y pulmonar, pero la mayoría de las muertes se caracterizaron por problemas circulatorios, con una alta incidencia de edema y hemorragias focales (118). Después del accidente de planta nuclear de Tokaimura en Tokai, Japón, Akashi discutió el posible papel de la inflamación y la hemorragia en el MOF inducido por la radiación. En una revisión de 110 casos de antecedentes de accidentes de radiación que abarcan 1945 a 2000, los autores analizaron MOF después de la irradiación de todo el cuerpo (TBI) y declararon que ". La sintomatología de la participación del sistema de órganos podría trazarse no solo a la fisiopatología de los sistemas de renovación celular rápidamente, sino de igual o más importancia, al sistema vascular y específicamente a los componentes endoteliales ”. (119). El objetivo principal de la lesión por radiación a la vasculatura es la célula endotelial. La fase aguda del daño ocurre en pocas horas a semanas después de la reiradiación, y se caracteriza por hinchazón endotelial, permeabilidad vascular y edema, adhesión e infiltración de linfocitos e infiltración e apoptosis (52). Los biomarcadores vasculares inducidos por la radiación incluyen señales inflamatorias, marcadores de activación endotelial y adhesión, y marcadores protrombicos (48, 120, 121), similares a los reportados para Covid-19.

A partir del 10 de septiembre de 2020, la FDA ha autorizado a los EE.UU. para más de 150 pruebas de diagnóstico molecular individual para SARS-CoV-2. Como muestreo, del 4 de febrero de 2020 al 18 de junio de 2020, un total de 85 pruebas recibieron autorización de la UEA, que incluyó 37 pruebas para la detección de ácidos nucleicos de SARS-CoV-2 y una prueba de diagnóstico de antígeno, con condiciones requeridas para los fabricantes y laboratorios autorizados.6 De manera similar, a mediados de junio de 2020, la FDA había autorizado más de 20 pruebas de biomarcadores de serología, con la advertencia de "consultar siempre las instrucciones completas para usar para poner estas estimaciones en el contexto adecuado y comprender cómo para usar e interpretar estas pruebas ". El 2 de junio de 2020, la FDA autorizó la única prueba de diagnóstico in vitro para el manejo de pacientes con COVID-19, que se basa en medir los niveles de IL-6 circulantes en estos pacientes. En marcado contraste, la FDA no ha sido eliminada/autorizada por la FDA.

PATOLOGÍA:

A medida que hay más información disponible, es cada vez más evidente que la Covid-19 no es solo una aflicción pulmonar, sino una enfermedad de múltiples órganos. Curiosamente, muchos síntomas, así como la patogénesis subyacente en esta lesión múltiple causada por SARS-CoV-2 son similares a la lesión múltiple causada por la exposición a la radiación ionizante aguda. En un incidente nuclear, todo el cuerpo de una persona puede estar expuesto a grandes dosis de radiación ionizante dañina, mientras que el SARS-CoV-2 solo puede infectar las células que coexpresan la enzima convertidora de angiotensina 2 (AC2) y la serina proteasatransmembrana 2 (TMPRSS2).
La presencia de estas proteínas en una amplia variedad de tipos de células en todo el cuerpo, como las células epiteliales de las vías respiratorias, las

células epiteliales alveolares, los macrófagos pulmonares y las células endoteliales vasculares (122, 123), los enterocitos absorbentes del íleon y el colon (124), explica los daños generalizados causado por la infección (124). De hecho, se ha detectado ARN SARS-CoV-2 en esputo, hisopos nasales, saliva, heces, sangre, lágrimas, orina y líquido cefalorraquídeo (125-128). A pesar de las diferencias en la causa inicial de la lesión, la inflamación sistémica y la coagulopatía, incluida la coagulación intravascular diseminada (DIC) son características distintivas de la Covid-19 (123, 129-131) y lesión por radiación aguda, con piroptosis (51, 53, 131, 132) y trampas extracelulares de neutrófilos (133, 134) encontrados en ambas. Como se señaló en los pacientes con CoVID-19, los pacientes con ARS hematopoyéticos desarrollan linfopenia, trombocitopenia y neutropenia debido al daño de la médula ósea (135), lo que posiblemente contribuye al daño múltiple y la falla. Estos procesos de la enfermedad encontrados tanto en COVID-19 como en los síndromes de radiación aguda y retrasada pueden causar directamente o exacerbar la lesión y la patogénesis en múltiples sistemas de órganos (Fig. 1). De hecho, el síndrome inflamatorio de múltiples sistemas en niños con COVID-19 se ha descrito recientemente y afecta una amplia gama de órganos y sistemas (136).

Gráfico Panel A: Esquema que muestra los sistemas de órganos humanos afectados por la exposición a la radiación y comprende síndromes de radiación agudos y retrasados (publicados y modificados con permiso; con licencia de Clipart, etc. : https://bit.ly/3MHCYVG).
Panel Gráfico B: Una lista representativa de síntomas extrapulmonar observados en CoVID-19 (infección SARS-CoV-2) (353). Imagen de coronavirus publicada y modificada, con permiso, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Virginia (https://at.virginia.edu/32mutjv).

La enfermedad y los síntomas pulmonares son la presentación más común de la Covid-19 y la insuficiencia respiratoria es la causa más común de muerte en aquellos con enfermedad Covid-19 (98, 137), mientras que el daño pulmonar en pacientes irradiados es un efecto posterior (en comparación con hematológicos y manifestaciones GI). No obstante, estas lesiones también pueden ser graves y provocar la muerte (138, 139). La neumonitis y la posterior caída en los niveles de oxígeno en la sangre se observan en pacientes con Covid-19 (98, 123, 140), así como después de la irradiación, que a menudo progresa a la fibrosis pulmonar (36, 139). Al igual que con el daño pulmonar observado en pacientes con Covid-19, también se observó fibrosis en el seguimiento a largo plazo de los pacientes con síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS) (141). Se observa un aumento en los neutrófilos locales, las citocinas y otros factores inmunes en pacientes con Daño pulmonar COVID-19 (32, 33), y también en pacientes y modelos animales de exposición a la radiación aguda (34-36). Estos factores también pueden contribuir a la neumonitis y brindar más apoyo a la hipótesis de que la lesión pulmonar observada en los pacientes con Covid -19 puede progresar a la fibrosis pulmonar.

Si bien los síntomas pulmonares son los más comunes en los pacientes con Covid-19, los síntomas gastrointestinales también son comunes. Las náuseas, los vómitos y la diarrea son síntomas comunes tanto en los pacientes con COVID-19 como en pacientes irradiados. En un estudio publicado de 651 pacientes en China, se encontró que el 11,4% de los pacientes experimentaron al menos un síntoma gastrointestinal (142) mientras que en otro estudio, 5% y 3.8% de los pacientes hospitalizados Covid-19 experimentaron náuseas/vómitos y diarrea, respectivamente (143). Además, el ARN SARS-CoV-2 a menudo se encuentra en las muestras de heces de pacientes con y sin síntomas GI (144), lo cual no es sorprendente dado que ACE2 se expresa a lo largo de los intestinos y se coexpresa con TMPRSS2 en enterocitos en el íleum y colon. (124). Además, el SARS-CoV-2 recientemente se encontró que infectó enterocitos in vitro (145). El daño intestinal y los síntomas observados en Covid-19 no parecen ser tan extremos como los observados en Gi-ARS, donde mueren las células madre de la cripta, lo que lleva a la pérdida de la función GI y la integridad, lo que causa no solo náuseas, vómitos y diarrea, sino también, sino también. También

hemorragia, endotoxemia, infección bacteriana e incluso muerte (34, 146). Sin embargo, la participación de la microbiota intestinal no debe pasarse por alto en ninguno de los procesos de la enfermedad. Si bien aún no se conoce el efecto de la infección SARS-CoV-2 en el microbioma intestinal, un microbioma intestinal sano puede haber contribuido a una respuesta inmune exitosa, pero no excesivamente inflamatoria y una recuperación acelerada con otras enfermedades respiratorias (147). Curiosamente, se ha demostrado que los trasplantes de microbiota fecal aumentan la supervivencia en un modelo de ratón de irradiación letal (148).

Otro órgano de preocupación es el corazón. Aunque la coagulopatía observada tanto en Covid-19 como en el síndrome de radiación aguda ARS puede contribuir a la miocardiopatía y la insuficiencia circulatoria, la remodelación directa del tejido cardíaco también se observa en ambos procesos de la enfermedad. La isquemia cardíaca, la inflamación, la fibrosis y el engrosamiento de la pared se han observado en pacientes con Covid-19 (149, 150) y después de la irradiación, aunque dependen de la dosis y el tiempo después de la irradiación (151, 152). La infección por SARS-CoV-2 y la radiación aumentan el riesgo de infarto de miocardio, y un estudio de China informó que el 7% de las muertes del caso solo tenían daño miocárdico y insuficiencia circulatoria sin insuficiencia respiratoria (137). Los estudios de sobrevivientes de la bomba A han demostrado que el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta el 14% por grays de exposición (153). Los efectos a corto y largo plazo del daño cardíaco de ambos procesos de la enfermedad son una preocupación.

Además, se han observado síntomas que indican daño al sistema nervioso central en pacientes con COVID-19 y aquellos con radiación aguda AR. Se ha informado de dolor de cabeza, desorientación, disfunción cognitiva, ataxia, convulsiones, inconsciencia, así como otros síntomas en pacientes que recibieron radiación letal en dosis alta (135) y en pacientes con Covid-19 adultos y jóvenes (126, 154, 155). La radiación causa daño vascular y inflamación que conduce a la hemorragia y al edema (156) y puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular (157). Del mismo modo, el daño cerebral en Covid-19 podría deberse a una respuesta inflamatoria sistémica y una coagulopatía, lo que lleva a un accidente cerebrovascular y otros problemas (158), o puede deberse directamente a la infección del tejido cerebral, ya que se ha encontrado A R N de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo y en el tejido cerebral después de la autopsia (159). El daño cerebral debido a la infección por SARS-CoV-2 o irradiación puede iniciar o exacerbar lesiones a otros órganos, incluida la insuficiencia respiratoria o circulatoria (159). Además, hay alguna evidencia de que la exposición a la radiación puede causar problemas psicológicos a largo plazo (160), y dadas las similitudes entre la inflamación y la coagulopatía del sistema nervioso central inducido por la radiación y las observadas en Covid-19, los efectos neurológicos y psicológicos a largo plazo pueden estar a continuación.

Varios estudios publicados han esbozado las manifestaciones cutáneas de la Covid-19. Estos síntomas aparecen en diferentes puntos de tiempo de la progresión de la enfermedad, ya sea al inicio de la enfermedad o después de la hospitalización (161), y dependen de la gravedad (leve o grave) de la infección (162-164). Los síntomas más comunes identificados en pacientes con infecciones leves son erupciones similares a los sabañones (es decir, dedos o dedos de los pies), y petechiae/ erupciones purpúricas, mientras que los pacientes con infecciones graves experimentan síntomas como acrisquemia con dedo y punta de cianosis, bultos cutáneos, bultos cutáneos , gangrena seca, erupción de varicela y lesiones maculopapulares (162). Al igual que la Covid-19, las manifestaciones cutáneas de los AR dependen del punto de tiempo y la gravedad de la exposición a menudo evaluada utilizando una escala graduada establecida por el Instituto Nacional del Cáncer (165). Los síntomas más comunes también son los menos graves, es decir, dermatitis de radiación aguda y eritema leve, y se observan en pacientes expuestos a radiación de dosis bajas. Estas complicaciones generalmente se presentan dentro de los 90 días de la exposición a la radiación (165). Telangiectasias inducidas por radiación, queratosis, úlceras, hemangiomas, hemorragias astilladas en el lecho de uñas distal,

hiperpigmentación lentiginosa y fibrosis subcutánea severa. La exposición a la radiación en dosis altas conduce a síntomas graves como la descamación húmeda y la ulceración (165). Es de destacar que estas o lesiones similares pueden ocurrir en el epitelio oral en COVID-19 (166, 167) y después de la exposición a la radiación (168). Al comparar manifestaciones cutáneas relacionadas con Covid-19 y ARS, los síntomas asociados con AR son más graves y duraderos. Los efectos retrasados se pueden ver de meses a años después de la reirconización, mientras que las lesiones debidas a la infección de la Covid-19 parecen sanar más rápidamente, generalmente en unos pocos días (161, 169). Por otro lado, las complicaciones vasculares asociadas con la infección de la Covid-19 se parecen mucho a las quemaduras de radiación leve observadas en pacientes que han sido expuestos a dosis leves (no letales) de radiación. Tanto en la Covid-19 como en lesión cutánea de radiación leve, la lesión vascular puede contribuir aún más a la lesión de la piel, y el daño a la vasculatura en las capas superiores de la piel puede estar involucrada (162, 163, 169).

Otras superposiciones sintomáticas entre la Covid-19 y la exposición a la radiación incluyen: lesión renal aguda (72, 170-172), ya sea relacionadas con la coagulopatía o directas, ya que las células del túbulo renal son un objetivo potencial para SARS-CoV-2 (173); La lesión hepática, aunque más grave y posiblemente fibrótica en la hepatitis por radiación (174) en comparación con la elevación generalmente leve de los niveles de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa observada en el 14-53% de los pacientes con CoVID-19 (175); y conjuntivitis (127, 176, 177), un efecto inmediato de la radiación con posibles efectos a largo plazo, incluida la degeneración macular y las cataratas (178, 179). Los problemas de fertilidad se han observado en individuos irradiados, y existe preocupación con la fertilidad masculina en pacientes con Covid-19, ya que los receptores ACE2 también se expresan en los testículos, y algunos pacientes masculinos han informado incomodidad escrotal. No obstante, el SARS-CoV-2 aún no se ha encontrado en el semen, y esta enfermedad aún puede ser demasiado nueva para identificar problemas de fertilidad (180). Se han documentado altas tasas de alopecia androgenética en pacientes hospitalizados de la Covid-19, lo que lleva a la hipótesis de que el uso de la terapia anti-androgen (flutamida) puede ser un posible tratamiento para los pacientes con COVID-19 (181).

Las coagulopatías inducidas por la radiación (R i C) son parte del continuo de las secuelas de irradiación (134, 182, 183), con paralelos a D i C. La hemorragia, un sello distintivo de D i C, se informó en el 60% de las mortalidades en la población expuesta a la bomba A, acompañada de lesiones petequiales y trombocitopenia (184), y también se observó después (184), así como otros accidentes de radiación (185, 186). La prevalencia de los tiempos de formación de coágulos prolongados, los niveles aumentados de trombina-antritrombina III (TAT) y el aumento de los niveles circulantes de nucleosoma/histona (CNH) se observaron en la sangre de muestras clínicas irradiadas (134). El Dimero D no se ha informado en ninguno de los estudios de coagulopatía relacionados con la radiación, pero otras métricas utilizadas para predecir la coagulopatía para la CoVID-19 son similares a las coagulopatías inducidas por la radiación R i C. Aunque en muchos sistemas el daño por radiación es mucho más severo y crónico, en general, las similitudes observadas hasta de lejos entre la Covid-19 y el síndrome de radiación aguda ARS /Deare pueden proporcionar información sobre los efectos tardíos de la Covid-19, así como también arrojar luz sobre los posibles objetivos para el diagnóstico , marcadores pronósticos y terapéuticos.

Contramedidas médicas:

Como se señaló, hay paralelos claros entre la exposición a la radiación, que se sabe que actúa sistémicamente para causar daño, y la Covid-19, que se ha implicado en el daño de los órganos que van desde el tracto pulmonar y gastrointestinal hasta el corazón, el cerebro, el riñón y el sistema vascular. De hecho, las características de la neumonitis inducida por la radiación son similares a la neumonía intersticial del SARS-CoV-2 (187). Por lo tanto, no es sorprendente que haya una serie de tratamientos para la exposición a la radiación en desarrollo que podrían ser eficaces para la Covid-19. Debido a que no es posible "luchar" en la radiación en un sentido convencional, en la forma en que es posible desarrollar enfoques dirigidos directamente a un patógeno, los investigadores se han basado en modificar la respuesta del huésped a la lesión, para identificar las terapias para abordar el daño causado por exposición a la radiación. En muchos casos, estos enfoques han funcionado aprovechando la inmunidad innata del cuerpo, que a menudo está desregulada por la exposición a la radiación. Estos tratamientos se dividen en varias categorías generales, que incluyen antioxidantes, antiinflamatorios, antibióticos, antifibroticos, factores de crecimiento, terapias celulares y productos que se dirigen a la vasculatura o al sistema renin-angiotensina RAS. Especialmente importante para enfatizar la capacidad de reutilizar este tipo de medicamentos establecidos, algunos de los cuales ya están en uso clínico, para acelerar su uso en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Estos enfoques variados se considerarán por separado a continuación, de acuerdo con sus mecanismos de acción.

Factores de crecimiento:

La Covid-19 se caracteriza por el daño al pulmón y la vasculatura, reduciendo la oxigenación de la sangre. En una revisión de los efectos de la eritropoyetina (EPO), Ehrenreich y otros, (188) señalaron que los efectos de la eritropoyetina EPO actúan sobre tejidos más allá de la eritropoyesis; Estos efectos se podrían tener en cuenta en la lucha contra la patología por SARS-Cov-2. Los efectos de la eritropoyetina EPO se producen en el cuerpo en respuesta a niveles bajos de oxígeno y, a corto plazo, se une a los receptores en el vástago cerebral para mejorar la ventilación mecánica. Los EPO también actúan en las vías respiratorias y la vasculatura pulmonar para reducir la inflamación y promover la vascularización y se ha demostrado que la la eritropoyetina es clínicamente neuroprotectora. Aunque en este artículo, no se han iniciado ensayos, se ha propuesto un ensayo aleatorizado controlado con placebo para la prueba de concepto. También se ha demostrado que los EPO aceleran la expansión de los progenitores eritroides en los modelos de irradiación en ratones (189, 190). Galal y otros, (191), describieron los efectos de los EPO más allá de la eritropoyesis, a través de la reducción del estrés oxidativo a través de la regulación positiva de los receptores antiinflamatorios. Estas actividades apuntan a posibles tratamientos para reducir la inflamación que contribuyen al IG inducido por la radiación, el pulmón o la lesión renal.

La leukina Leukine® (el Factor estimulante de colonias de Sargramostima o granulocitos, GM-CSF; Partner Therapeutics Inc., Lexington, MA) es uno de los tres factores de crecimiento de leucocitos aprobados por la FDA de EE. UU. para el tratamiento del síndrome de radiación aguda ARS (192). Lang y otros (193), señalaron que, así como la estimulación del sistema inmune puede ayudar al cuerpo a combatir una infección viral o producir una respuesta inflamatoria perjudicial, la administración o la inhibición de Tratamientos de anticuerpos monoclonales dirigidos GM-CSF pueden ser terapias útiles para la Covid-19. Los macrófagos pulmonares dependen de la producción alveolar de GM-CSF para su mantenimiento, y la administración de Tratamientos de anticuerpos monoclonales dirigidos GM-CSF podría proporcionar protección contra la infección viral en las primeras etapas del Síndrome de dificultad respiratoria aguda SDRA y promover la reparación de tejidos. Al escribir esto, la Sargramostima se está proponiendo como terapéutico contra la CoVID-19 en tres ensayos7 (NCT044400929, NCT04326920, NCT04411680). En cuanto a los efectos nocivos, la GM-CSF puede exacerbar la respuesta inflamatoria, lo que impulsa patologías pulmonares como las resultantes de la Covid-19. En este caso, la inhibición de la GM-CSF podría reducir la expresión de las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF,

proporcionando un enfoque múltiple para amortiguar un sistema inmune sobreestimulado. Los Tratamientos de anticuerpos monoclonales dirigidos GM-CSF o GM-CSF receptor que está en curso incluyen: otilimab (NCT04376684), gimsilumab (NCT04351243), lenzilumab (NCT04351152), TJM2 (NCT04341116) y mavrilimumab (NCT04397497, NCT04399980, NCT04447469). El Namilumab se está utilizando en clínica en un programa de acceso ampliado. Los pacientes que reciben tratamiento en estos protocolos experimentales deberán ser monitoreados cuidadosamente debido al papel que juega GM-CSF en la homeostasis inmunológica. Además, parece que el momento de este tipo de intervenciones de factores de crecimiento es fundamental para su potencial eficacia .

Enfoques antioxidantes:

El daño inducido por la radiación se caracteriza por aumentos en las especies reactivas de oxígeno (ROS) y el estrés oxidativo (194-196). Estos aumentos y la respuesta inflamatoria resultante pueden dañar otros tejidos sensibles (197–200). Se ha demostrado que el antioxidante N-acetil cisteína (NAC) mitiga el daño inducido por la radiación al tracto gastrointestinal y mejora la supervivencia de 10 y 30 días en ratones que reciben irradiación total-abdominal (201). La NAC también disminuyó el daño de la médula ósea fuera del campo y los niveles de ROS, lo que sugiere que el daño de la médula ósea contribuye a parte de la lesión G i inducida por la radiación. Debido a patrones similares de daño tisular, Corry y otros. La hipótesis de que el daño inducido por Covid-19 al pulmón también podría mejorarse por el tratamiento con NAC (202). Esta hipótesis fue respaldada por un hallazgo anterior de que el tratamiento con NAC de pacientes con lesión pulmonar aguda y A R D dio como resultado una mortalidad reducida (203). Actualmente, hay varios ensayos clínicos nacionales en curso para abordar el posible beneficio del tratamiento con NAC en pacientes con COVID-19 (NCT04374461, NCT04419025, NCT04370288 y NCT04279197).

Otro compuesto bajo investigación para la CoVID-19 es el antagonista del receptor de histamina H2 Famotidina. Típicamente usado para tratar el reflujo ácido y la acidez estomacal, también se sabe que el fármaco tiene actividad antioxidante (204). Aunque es un candidato poco probable para tratar la enfermedad viral, la famotidina llamó la atención por primera vez a los investigadores interesados en reutilizar productos ya licenciados (205). Los medicamentos genéricos y fuera de patente eran de particular interés debido a su seguridad y asequibilidad, respaldados por datos extensos en humanos (206). Además, el análisis in situ sugirió que el fármaco podría ser útil como una alternativa terapéutica en la Covid-19 (207). Los médicos han notado que los pacientes hospitalizados que tomaron el medicamento para otras indicaciones médicas parecían recuperarse de la Covid-19 mejor que aquellos que no tomaron el medicamento (208). Una revisión de más de 6000 registros de pacientes sugirió que el uso de famotidina condujo a una tasa de mortalidad de aproximadamente el 14%, en comparación con el 27% para aquellos que no habían tomado famotidina. Este hallazgo fue respaldado por un análisis retrospectivo de pacientes con la CoVID-19 que recibieron el medicamento dentro de las 24 h posteriores al ingreso hospitalario, lo que demostró que su uso redujo el riesgo de intubación o muerte (209). Un mecanismo de acción sugerido de la famotidina es una acción directa en el receptor, lo que lleva a una mejor regulación de mastocitos (210). Los ensayos clínicos prospectivos adicionales para observar la eficacia del fármaco en pacientes con COVID-19 están en marcha (NCT04370262, NCT04389567). Un artículo publicado recientemente ha sugerido que la famotidina es ineficaz; Sin embargo, los autores afirman que: "no estamos desafiando que la famotidina pueda ayudar. Estamos diciendo que el mecanismo de acción no es antiviral ”.8, Esto es consistente con el mecanismo de acción antioxidante propuesto primario.

Los investigadores de la radiación también han tratado de comprender los efectos protectores de la administración de famotidina, con respecto a la limitación del daño del ADN y la protección celular. Con los estudios realizados in vivo, tanto en los modelos de irradiación preclínicos como en los pacientes sometidos a

radioterapia, se han demostrado los beneficios potenciales del fármaco. Se encontró que la famotidina era radioprotectora en ratones que se administraron el fármaco antes de la irradiación, según lo evaluado por la formación de micronúcleos en las células de la médula ósea (211, 212). El trabajo preclínico con leucocitos de ratón recolectados de animales irradiados documentó resultados consistentes, con reducciones en el daño de ADN en animales tratados con famotidina antes de la irradiación (213). La famotidina también redujo significativamente la linfocitopenia en pacientes con cáncer de próstata que recibieron el medicamento unas horas antes de someterse a radioterapia (214). En otro estudio, los pacientes con cáncer de próstata administrados dos veces al día dosis de famotidina durante su radioterapia condujeron a una reducción en la lesión inducida por radiación al tejido rectal normal (215). Estos hallazgos clínicos en pacientes con cáncer se basaron en trabajos anteriores utilizando muestras de sangre periférica tomadas de voluntarios sanos normales (216). En esos estudios, la sangre se irradió ex vivo en presencia o ausencia de vitamina C y famotidina. Los resultados del ensayo del cometa sugirieron que la presencia de famotidina era protectora para la apoptosis inducida por la radiación, con un factor de reducción de dosis estimado de 1,5. Los efectos protectores del medicamento mencionado anteriormente sugieren que el medicamento puede tener un efecto antioxidante y la capacidad de eliminar los radicales libres, un mecanismo que justificaría el uso clínico del fármaco para la Covid-19.

Enfoques antiinflamatorios:

La Covid-19 severa se caracteriza por una tormenta de citoquinas, indicativa de una respuesta inmune hiperactiva a la infección (217). Debido a que los niveles elevados de citocinas proinflamatorias están asociados con una alta morbilidad y mortalidad, se han propuesto varios enfoques para modular la respuesta inflamatoria. Específicamente, la CoVID-19 da como resultado niveles elevados de IL-6 en suero (217). El antagonista del receptor de IL-6, Tocilizumab (Actemra®, Genentech, San Francisco, CA), indicado para la artritis reumatoide, también se ha propuesto para mejorar el daño tisular inducido por la radiación, y ha demostrado eficacia en la disminución de la tormenta de citoquina como resultado de la inmunoterapia del cáncer de la inmunoterapia del cáncer de la radiación (218). En los primeros estudios clínicos publicados para evaluar el impacto potencial del tratamiento con tocilizumab en Covid-19, Somers et al. (219) realizaron un ensayo de un solo sitio del fármaco en 154 pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica. Los tratamientos dieron como resultado un menor peligro de muerte, aunque la tasa de superinfecciones aumentó. Antinori y otros (220), observaron el riesgo de una infección secundaria de Candida del tratamiento con tocilizumab y, por lo tanto, sugirieron que el medicamento solo se use en ensayos clínicos bien diseñados. Actualmente, se ha incluido un brazo de tratamiento de tacilizumab como parte de la evaluación aleatoria de la Universidad de Oxford del ensayo de terapia COVID-19 (recuperación), 9, cuyos resultados no se han puesto a disposición en el momento de este escrito. En un estudio que analiza el efecto del fármaco en pacientes críticos, el tratamiento condujo a una mejor oxigenación y recuentos sanguíneos (221). Además, otro anticuerpo receptor anti-IL-6, Sarilumab (Kevzara®; Regeneron Pharmaceuticals Inc., Tarrytown, NY y Sanofi, París, Francia) también está bajo consideración clínica en más de 10 ensayos registrados como tratamiento para el escenario tardío de la Covid-19 en pacientes.

La dexametasona es un medicamento de corticosteroides genérico, que tiene licencia para una amplia gama de indicaciones que incluyen artritis, reacciones alérgicas y trastornos del sistema inmune. Se ha demostrado que la dexametasona reduce el daño múltiple, incluida la lesión pulmonar, en ratas que han sido expuestas a radiación localizada (222). En los modelos de primates no humanos (NHP) de lesión pulmonar inducida por radiación, la dexametasona se ha utilizado como un componente del manejo médico, donde se da cuando hay un aumento en la tasa respiratoria no cometida, lo que sugiere dificultad respiratoria ((138, 223, 224). Este uso del fármaco es similar al uso clínico para la disnea (225). En estos estudios de NHP, el tratamiento con dexametasona redujo la tasa

respiratoria elevada, la densidad pulmonar, el derrame pleural y la neumonitis, lo que condujo a mejores resultados. El tratamiento con dexametasona también se ha incluido como un brazo en el ensayo de recuperación (226), donde se ha demostrado que su uso reduce la mortalidad Covid-19 de 40.7% a 29% entre los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva, pero no parecía conferir un Beneficio para pacientes hospitalizados que recibieron solo oxígeno. Estos datos sugieren que el tratamiento con corticosteroides solo puede ser efectivo si el sistema inmune está sobreestimulado en la medida en que está causando un daño significativo. La evaluación de evidencia rápida de la OMS para el Grupo de Trabajo de Terapias Covid-19 realizó un metaanálisis de siete ensayos aleatorios y concluyó que los corticosteroides sistémicos redujeron la mortalidad por todas las causas de 28 días (227). Otro tratamiento que se ha demostrado que mejora la supervivencia en un modelo de ratón de lesión pulmonar inducida por radiación es Bio 300 (Humanetics Corp., Edina, MN), que es una nanosuspensión del isoflavonoide de soya, genisteína. En ratones, la administración de Bio 300 mejoró la supervivencia y redujo otras morbilidades causadas por la irradiación pulmonar (228). Aunque la genisteína tiene actividad antiviral (229-231), también puede ser útil para prevenir el daño pulmonar inducido por la radiación. Se cree que la genisteína actúa a través de la inactivación de NF-kB (232), y dado que se ha demostrado que la inhibición de NF-kB reduce la inflamación en un modelo de ratón de la Covid-19, podría ser efectivo para tratar complicaciones pulmonares causadas por SARS-Cov- 2 infección. Humanetics ha anunciado el inicio de un ensayo clínico en pacientes con CoVID-19 dados de 19, para determinar si el tratamiento con el producto bio 300 oral puede reducir la fibrosis pulmonar tardía y mejorar la calidad de vida en pacientes que se están recuperando de la infección (NCT04482595).

Enfoques antifibróticos:

La inflamación pulmonar causada por la radiación puede progresar a fibrosis en etapas posteriores de lesiones, causando falta de respiración y reducción de la saturación de oxígeno en la sangre. Las drogas actualmente aprobadas para tratar la fibrosis pulmonar incluyen el Nintedanib (OFEV®; Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Alemania) y pirfenidona (Esbriet®; Genentech). El Nintedanib es un inhibidor de tirosina quinasa aprobado para la fibrosis pulmonar idiopática. Utilizando un modelo de ratón de irradiación localizada, los investigadores demostraron que el Nintedanib protegió contra la fibrosis a largo plazo, como se detectó microscópicamente a las 39 semanas después de la reirconización (236). Del mismo modo, los estudios mostraron protección en un modelo de ratón de irradiación torácica por tratamiento con pirfenidona (237). En términos de la Covid-19 y su progresión, se observó que los pacientes que experimentaron Síndrome de dificultad respiratoria aguda SDRA severo a menudo exhiben fibrosis pulmonar posterior (238). Aunque los tratamientos antiinflamatorios podrían prevenir la enfermedad en la etapa tardía, no se sabe si este será el caso de la Covid-19. Por esta razón, los autores proponen que los antifibróticos, como los descritos anteriormente, deben estudiarse en ensayos clínicos. En un estudio clínico (NCT04338802), los pacientes serán aleatorizados en un grupo de tratamiento con control de placebo o Nintedanib, y en otro, la seguridad y la eficacia de la pirfenidona se estudiarán en pacientes con infección SARS-CoV-2 (NCT04282902). Del mismo modo, imatinib (Gleevec®; Novartis, Basilea, Suiza), con licencia para la leucemia mieloide crónica, 10 y previamente se ha demostrado que aumenta el tiempo de supervivencia de los ratones irradiados al retrasar la enfermedad pulmonar, como un tratamiento CoVID-19 (239). Se planifican varios ensayos clínicos (NCT04357613) o pacientes de reclutamiento (NCT04394416) para estudiar el medicamento como un posible tratamiento para la enfermedad.

La pentoxiflina es otro fármaco que podría reutilizarse como tratamiento para la Covid-19. Originalmente con licencia para tratar el dolor en individuos que sufren de claudicación intermitente (enfermedad arterial periférica), la 11 pentoxiflina mejora el flujo sanguíneo, aumentando así la oxigenación tisular. También se ha demostrado que inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias,

específicamente TNF-a ,(240). Se ha demostrado que la pentoxiflina reduce la lesión fibrovascular inducida por la radiación en modelos animales (241) y en la clínica (242). Debido a estas actividades antifibróticas (y antiinflamatorias), la pentoxiflina se ha propuesto como un posible preventivo de las complicaciones de la Covid-19 (243) y se probará en un ensayo clínico (NCT044333988). Otro impulsor de la fibrosis pulmonar, TGF-ß (244), presenta un objetivo potencial para la prevención de la fibrosis pulmonar en pacientes con COVID-19 (245). Por ejemplo, un producto de ARNm antisentido que se dirige a la producción de TGF-ß2, OT-101 (Mateon Therapeutics, San Francisco, CA), está en ensayos de fase 3 para varios tipos de cáncer, y se ha propuesto como un tratamiento para la Covid-19 (246). Dada la probable afectación de TGF-ß en la progresión de la Covid-19, un producto preclínico y anti-TGFß del receptor 1, el IPW5371 (en vías de innovación, Palo Alto, CA) también puede ser un candidato prometedor para tratar la COVID-19 inducida por fibrosis, ya que se ha demostrado que reduce previamente la fibrosis y mejora la supervivencia en un modelo de exposición a la radiación de ratones (247).

Enfoques dirigidos al sistema renin-angiotensina RAS:

En las primeras etapas de la pandemia, quedó claro que un método por el cual el virus SARS-CoV-2 obtuvo acceso a la maquinaria celular interna fue a través del receptor ACE2, cuya expresión es más frecuente en las células epiteliales alveolares pulmonares (248). Este hallazgo fue similar al SARS-CoV, que también utilizó el receptor ACE2 para ingresar a las células (249). Por lo tanto, los tratamientos iniciales considerados para los pacientes fueron inhibidores de enzimas convertidores de angiotensina (ACEI) o bloqueadores de receptores de tipo de angiotensina II (ARB). Debido a que muchas drogas, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEIS), son genéricos y ampliamente disponibles, representan una opción valiosa en medicamentos reutilizados. Los beneficios claros incluyen bajo costo, riqueza de experiencia clínica, datos humanos establecidos y efectos secundarios mínimos. Durante las etapas iniciales de la respuesta a la CoVID-19, se pensó que las personas que actualmente toman medicamentos para la hipertensión pueden tener un mayor riesgo de infección y, por lo tanto, su uso debe suspenderse en pacientes con Covid-19 (250, 251). En un gran estudio retrospectivo de más de 12000 pacientes, se consideró la relación entre el uso previo de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ACEI y los resultados del paciente después de la infección, con el hallazgo de que no hubo correlación entre el uso de medicación de hipertensión previa y el riesgo de la Covid-19 (252).

Además, se hizo evidente que ciertos segmentos de la población tenían más probabilidades de tener formas más graves de la enfermedad y una propensión a desarrollar Síndrome de dificultad respiratoria aguda SDRA. Estos individuos incluyeron aquellos con enfermedad cardiovascular, diabetes e hipertensión, todos los cuales tienen asociaciones con aspectos desregulados del sistema renin-angiotensina, RAS, (253). Aún otros estudios sugirieron que estos fármacos deberían considerarse como un tratamiento potencial debido a sus efectos múltiples (por ejemplo, antioxidante antiinflamatorio y antifibrótico) (254). Por lo tanto, sigue habiendo la necesidad de evaluar tanto los agonistas de la angiotensina como los antagonistas para la Covid-19 (255). En un estudio, se inscribieron pacientes con hipertensión por COVID-19, para explorar si el uso de tratamientos antagonistas del receptor de ACE 1 o angiotensina afectaría la gravedad y la progresión de la infección (256). Como biomarcador de eficacia, también se evaluaron los niveles séricos de IL-6 y recuentos de células T circulantes. Se encontró que ambos tratamientos aumentan las células T, disminuyen la carga viral y los niveles de IL-6, y reducen la gravedad del curso de la enfermedad. Por lo tanto, se hizo la recomendación para mantener los tratamientos de bloqueadores de receptores Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ACEI y angiotensina en pacientes con COVID-19.

Del mismo modo, la comunidad de radiación ha establecido el papel que los productos dirigidos al sistema renin-angiotensina, RAS, pueden desempeñar en la

progresión de las lesiones de órganos inducidos por la radiación, principalmente los pulmones y los riñones. Muchos estudios han demostrado la capacidad de los productos Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ACEI para abordar las lesiones pulmonares inducidas por la radiación. Se realizó principalmente en modelos de lesión de ratas, se encontró que los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ACEI aumentan la supervivencia y disminuyen el daño a los pulmones, renales y vasculares (257, 258). Estos hallazgos fueron consistentes en diferentes métodos de exposición a la radiación, como T B i más trasplante de médula ósea (BMT), irradiación pulmonar completa de thorax (WTLI) o irradiación de cuerpo parcial (PBI) con un porcentaje de la médula ósea ahorrada usando blindaje (blindaje (blindaje (blindaje 259). La mitigación de las lesiones pulmonares y renales se determinó mediante la evaluación de marcadores circulantes de daño renal (por ejemplo, nitrógeno de urea en sangre y creatinina) y imágenes de TC de pulmones en animales irradiados. En un modelo de rata irradiado, el captopril y el fosinopril aumentaron la supervivencia después de 11 grays (TBI con BMT) y una disminución de la lesión pulmonar (257). Del mismo modo, se encontró que el Lisinopril mitigaba el daño del riñón (260) y el pulmón (259) después de la E P B en dosis alta en ratas adultas y mejora la supervivencia en ratas juveniles y geriátricas (38). El Enalapril mitigó una lesión y mejoró la supervivencia en un modelo de rata WTLI, incluso cuando se inició 35 días después de la reiradiación (261). El Captopril, administrado en un modelo de TBI, mejoró la supervivencia, aunque ese beneficio disminuyó cuando se combinó con el trauma de la piel (262). Finalmente, el Ramipril mitigó el daño inducido por la radiación a la médula espinal (263). En otros modelos preclínicos de lesión por radiación, la angiotensina (1–7) [A (1–7)], un componente de los RAS mencionados anteriormente, también se ha estudiado por su capacidad para mejorar la supervivencia en roedores irradiados (264, 265). Estos péptidos, que se ha demostrado que alteran la actividad en muchos tipos de células, aceleraron la recuperación de la médula ósea en ratones que reciben T B i y también mejoraron el nadir de plaquetas en los animales (264). En estudios posteriores, los péptidos de angiotensina, incluso cuando se administran días después de la irradiación letal, mejoraron la supervivencia del ratón y el tiempo de sangrado reducido (265).

Enfoques dirigidos a la vasculatura:

La capacidad del virus para infectar y desregular directamente las células endoteliales (41) es la fuerza impulsora detrás de las coagulopatías vasculares y las trombosis observadas en pacientes con Covid-19. Además de los efectos vasculares resultantes de la infección viral directa, se ha encontrado que los pacientes con COVID-19 tienen niveles más altos de VEGF en comparación con los controles sanos (266). VEGF elevado podría aumentar aún más la permeabilidad de los vasos, lo que lleva a algunos de los síntomas observados en los pacientes. Además, los estudios han implicado a VEGF como un objetivo para la intervención terapéutica en el Síndrome de distrés respiratorio agudo ARDS (267). En el momento de este escrito, se están planificando varios ensayos clínicos de pacientes con CoVID-19 o están reclutando para evaluar la eficacia potencial de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF, de larga duración y humanizado, como tratamiento para el tratamiento COVID-19- ARDS asociado (NCT04275414, NCT04344782, NCT04305106). También conocido como Avastin®, el mecanismo de acción del fármaco es unirse a VEGF extracelular y evitar su interacción con su receptor en las células endoteliales (268).

Durante mucho tiempo se sabe que la exposición a la radiación conduce al deterioro vascular, lo que se cree que explica la disfunción multiorgánica que causa (121). Muchos enfoques clínicos prometedores que se dirigen a la vasculatura podrían tener un efecto sobre el daño inducido por la radiación. VEGF también representa una molécula que está involucrada en la exposición a la radiación y, por lo tanto, es un objetivo para reducir los efectos negativos. Por ejemplo, se ha demostrado que los niveles de VEGF aumentan en ratones

después de la irradiación (269, 270), y los niveles elevados del factor de crecimiento se han implicado en el desarrollo de la necrosis inducida por radiación del tejido normal (271). Se ha demostrado que los anticuerpos anti-VEGF (bevacizumab) mitigan la necrosis de la radiación en los cerebros de los ratones (272), y en ratas que se sometieron a una radiocirugía de cuchillo gamma (273), y el bevacizumab se ha utilizado en la clínica para la lesión por radiación, donde se encontró Reducir la necrosis en pacientes con carcinoma nasofaríngeo que recibieron radioterapia (274).

A medida que las observaciones se siguen haciendo en pacientes con Covid-19, se ha hecho evidente que la Coagulación intravascular diseminada DIC puede ser responsable de muchas de las complicaciones que se han visto (275-278). Esta condición, que se caracteriza por el desarrollo y la circulación de pequeños coágulos de sangre, puede conducir al bloqueo de pequeños vasos. Como efecto de seguimiento, el consumo anormal de las plaquetas puede, a su vez, conducir a trombocitopenia y hemorragia (279). En varios modelos animales de exposición a la radiación letal, incluidos los hurones (280) y los minipigs de Yucatan (281), ha habido evidencia de la Coagulación intravascular diseminada DIC, tanto en los primeros días después de la irradiación como en el momento de la muerte. Se cree que la Coagulación intravascular diseminada DIC podría contribuir a la mortalidad humana inducida por la radiación (50), ya que la hemorragia al momento de la muerte se ha visto clínicamente en pacientes irradiados. Un hallazgo importante en las autopsias de humanos que han muerto por exposición a la radiación (282), el sangrado generalizado en los tejidos a menudo ocurre como resultado de la Coagulación intravascular diseminada DIC. Las anormalidades de la coagulación también han surgido claramente como un sello clave de las infecciones Covid-19 (283). Además de las trombosis (284), la trombocitopenia también se ha observado en algunos pacientes que experimentan infección COVID-19. En un estudio de China que involucró a más de 1000 pacientes, el 36,2% eran trombocitopénicos, un hallazgo que fue mayor en los casos más avanzados (98). Esta asociación de bajo recuento de plaquetas con la infección también está respaldada por un metanálisis en el que se examinaron los datos de nueve estudios, que involucran a casi 1.800 pacientes (71). Esos investigadores encontraron que los recuentos de plaquetas eran mucho más bajos en pacientes con enfermedad grave y concluyeron que estos recuentos reducidos podrían indicar un mayor riesgo de mortalidad. Se postula que la infección con SARS-CoV-2 conduce a este estado de plaquetas desregulado a través de una serie de vías causales diferentes, incluida una reducción en la producción de plaquetas debido a la pérdida de progenitores e inhibición del crecimiento, una mayor eliminación debido a la evolución de los autoanticuerpos y una mayor Consumo de plaquetas debido a la lesión pulmonar, que conduce a la activación de plaquetas y la formación de microtrombi (284).

Al igual que la Covid-19, se sabe que las exposiciones a la radiación, especialmente la LCT, conducen a una reducción en los niveles de plaquetas. Esta trombocitopenia ha sido postulada para desempeñar un papel importante en las muertes por exposición (282). Para abordar esta manifestación de la lesión por radiación, se han probado las drogas que promueven la producción de plaquetas y están aprobados por la FDA para otras indicaciones [por ejemplo, púrpura trombocitopénica inmune (ITP)] para ver si podrían mitigar el daño y mejorar la supervivencia. Esto ha incluido estudios preclínicos y clínicos de medicamentos como NPLate® (Amgen, Thousand Oaks, CA) (6, 285) y PromactA® (Novartis) (286, 287). Aunque existe un informe de caso que documenta el uso de promacta para tratar a un paciente Covid-19 que presentó síntomas de ITP mientras está hospitalizado (288) y respondió bien al tratamiento, no parece que estas terapias se hayan intentado a una escala más amplia hasta ahora ahora . Esto puede deberse al delicado equilibrio entre la trombocitopenia y la trombosis en estos pacientes; El momento de las intervenciones es crucial para su eficacia o detrimento. Según los informes de casos, la heparina se ha administrado como un medio para contrarrestar la hipercoagulación (289), y la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia ahora recomienda el uso de heparina para todos los pacientes con COVID-19 (290). Claramente, las decisiones clínicas sobre el uso de tratamientos que mejoran los recuentos de plaquetas o buscan reducir la coagulación son complejos, y el uso de este tipo de tratamientos representa un

área de gran interés. También se ha demostrado que TP508, un péptido de 23 aminoácidos que es una forma truncada de protrombina humana, mitigan la lesión tisular normal de la radiación y aumenta la supervivencia en un modelo de T B i de ratón (LD100/15) (291). En estudio en varios otros modelos preclínicos [por ejemplo, isquemia (292) y lesiones musculoesqueléticas (293), y en los ensayos clínicos para abordar las úlceras del pie diabético (294)], TP508 ha demostrado que la reparación de tejidos se dirige a las células endoteliales (292). Este producto se encuentra en las pruebas preclínicas tempranas como un tratamiento para CoVID-1912 porque se dirige a la vasculatura como su mecanismo principal de acción y tiene una capacidad generalizada para mitigar el daño tisular.

Las estatinas como tratamiento común para la lesión vascular:

Las estatinas representan otra área de la superposición del tratamiento farmacológico entre la radiación y la Covid-19 (295, 296). Además de un efecto antiinflamatorio, las estatinas pueden modificar la entrada de virus en células, induciendo la autofagia de células infectadas o alterando la activación de la cascada de coagulación (297). Los estudios de silico sugieren que las estatinas poseen actividad antiviral directa a través de la infectividad del bloqueo (298) y se ha demostrado que mejoran los niveles de ACE2 (299) y protegen contra el Síndrome de distrés respiratorio agudo ARDS (300).

En los ensayos clínicos de pacientes con COVID-19, se sugirió que los beneficios observados superen su riesgo potencial (301). Un estudio retrospectivo de pacientes tratados con estatinas para otras indicaciones mientras hospitalizado con COVID-19 mostró un menor riesgo de mortalidad (302). En modelos animales de lesión por radiación, las estatinas han demostrado la mitigación de daños a los tejidos normales. Se ha demostrado que la simvastatina, un inhibidor de HMG-CoA reductasa con un uso clínico generalizado, mitiga la lesión pulmonar en un modelo de ratón de irradiación torácica de dosis altas (303), y protege el tracto gastrointestinal, la médula ósea (304) y las glándulas salivales (305) . Del mismo modo, la atorvastatina limita el daño cardíaco inducido por la radiación en un modelo de rata (306) y una lesión renal en ratones (308).

Quizás lo más significativo, en términos de superposición con un mecanismo primario de acción involucrado en CoVID-19, se ha demostrado que la atorvastatina induce una respuesta protectora en las células endoteliales de la vena umbilical humana irradiada (HUVEC) (308). El tratamiento de HUVEC con atorvastatina disminuyó la apoptosis celular inducida por la radiación, que se cree que se realiza por la regulación positiva de la activación de trombomodulina y proteína C. Finalmente, Lovastatin, cuando se administra después de la irradiación de dosis altas en un modelo de ratón WTLI, aumentó la supervivencia, redujo los niveles de macrófagos y linfocitos en el pulmón y disminuyó el colágeno (309). La proteína C activada (APC) se ha probado por su capacidad para mitigar las lesiones por radiación (310) y ahora se ha propuesto como terapia para la disfunción vascular y la trombosis anormal (por ejemplo, DIC) observada en pacientes con CoVID-19 (311). La capacidad de APC para regular negativamente la inflamación y generar trombina indica su potencial para reducir la inflamación y limitar la lesión isquémica en todo el cuerpo.

Tratamientos antibióticos para la radiación o infección por SARS-CoV-2, más allá de las propiedades antibacterianas:

Dada la necesidad de evaluar rápidamente los posibles tratamientos, muchos médicos han recurrido a los antibióticos, que tienen la ventaja de los datos de seguridad y la experiencia clínica. Se han sugerido varias clases de antibióticos, que tienen actividad contra las infecciones bacterianas secundarias y tienen propiedades antiinflamatorias y antivirales, como posibles tratamientos para CoVID-19. El modelado en silico y otros estudios predictivos

indican la eficacia de los compuestos de aminoglucósidos como la estreptomicina (312); tetraciclinas, como la doxiciclina (313, 314) y la eravaciclina (312); antibióticos macrólidos, como la azitromicina (315); estreptograminas, como la quinupristina (316); antibióticos ionofóricos poliéter, como la salinomicina (317); y glucopéptidos, como la teicoplanina. Se encontró que la teicoplanina, un medicamento utilizado para tratar las infecciones por Staphylococcus, es efectiva contra MERS y se predice que también será efectivo contra SARS-CoV-2 (318, 319). Había esperanza de que la azitromicina, en combinación con hidroxicloroquina (320), pudiera ser efectiva para reducir la gravedad de las infecciones SARS-CoV-2 (321). Se cree que el fármaco, comúnmente utilizado para tratar las infecciones respiratorias y otras, fortalece las respuestas antivirales mediadas por interferón (315). Desafortunadamente, los estudios clínicos no proporcionaron evidencia de eficacia del medicamento (322). En contraste, algunos estudios sugieren un beneficio limitado del uso de antibióticos, ya sea solos o en combinación (323) tanto en niños como en adultos con Covid-19 (324), y otras investigaciones sugieren que el uso de algunos antibióticos podría empeorar la progresión de la enfermedad (325).

Al igual que con la Covid-19, la eficacia de los antibióticos, fuera de su impacto antibacteriano normal, se ha observado en la mitigación de las lesiones de tejido normales de radiación. Se realizó un cribado in vitro de una amplia gama de agentes antimicrobianos para determinar si alguna de estas moléculas podría usarse mitigadores de lesión por radiación. En una pantalla que usaba células progenitoras hematopoyéticas en un ensayo de supervivencia clonogénica, la tetraciclina se identificó como un mitigador significativo (326). En otra pantalla in vitro de linfocitos de ratón, se identificaron dos clases de antibióticos, tetraciclinas y fluoroquinolonas (10 moléculas diferentes), como posibles mitigadores de radiación, que los autores atribuyeron a estar separados de sus propiedades antibacterianas. A partir de estos posibles mitigadores, la tetraciclina mostró eficacia en un modelo de supervivencia de ratón T B i y una minería de datos adicional confirmó estos hallazgos anteriores (327). El impacto predicho de las quinolonas en la mitigación de las lesiones por radiación no fue sorprendente, dados estudios anteriores en ratones que mostraron ciprofloxacina, esparfloxacina y clinafloxacina podría mejorar las unidades de colonias en la médula ósea y los recuentos de células sanguinas blancas en ratones irradiados (328). Del mismo modo, un estudio publicado de 1961 mostró que la presencia de clortetraciclina en la alimentación de roedores disminuyó la muerte de rayos X en ratones (329). En estudios más recientes, se descubrió que las fluoroquinolonas, como la ciprofloxacina y la levofloxacina, así como la doxiciclina y la neomicina, aumentan el tiempo medio de supervivencia en ratones expuestos a dosis letales de radiación. La doxiciclina y la neomicina también mejoraron la supervivencia del día 30 en los animales (330). En otro trabajo, también se demostró que la ciprofloxacina, un antibiótico notable por su eficacia en el tratamiento de la neumonía bacteriana y otras infecciones, mejora la supervivencia después de la exposición a la radiación in vivo e in vitro. En estudios que utilizan células mononucleares de sangre periférica, la ciprofloxacina protegida contra la exposición a la radiación al inhibir la fosforilación de p53 y aumentar la producción de Bcl-2 (331), y también se ha demostrado que aumenta la supervivencia en un modelo de ratón de T B i (332).

Terapias celulares:

El desarrollo y el uso de terapias celulares, tanto en la clínica oncológica (333) como en un tratamiento de radiación (334, 335), ha sido durante mucho tiempo un enfoque de interés. En particular, se ha demostrado que las células del vástago mesenquimatoso (del estroma) (MSC) mitigan los efectos de la lesión pulmonar inducida por la radiación (336, 337). Las células madre, así como las vesículas extracelulares también se consideran un medio para tratar lesiones causadas por SARS-CoV-2 (338). Específicamente, las células del vástago mesenquimatoso (del estroma) MSC derivadas de varias fuentes están en estudio para abordar las lesiones pulmonares en pacientes con COVID-19 (339). Estas fuentes incluyen la médula ósea (340), el cordón umbilical (341), el tejido

adiposo (342), la sangre periférica y la placenta. El trabajo informado temprano indica que el uso de las MSC en pacientes es seguro y su uso es efectivo para mejorar los resultados funcionales pulmonares (343). Hay más de 30 ensayos clínicos en todo el mundo en los que estas células se utilizan como tratamientos de la Covid-19, (ver clínicatrials.gov). De hecho, varias terapias celulares que están bajo investigación activa para su desarrollo como mitigadores normales de la radiation en lesiones tisulares también se muestran prometedoras como terapias en los ensayos de pacientes con COVID-19. Estos ensayos incluyen aquellos para células expandidas placentarias (PLX)13 y células progenitoras adultas multipotentes (Multi-STEM®; Athersys® Inc., Cleveland, OH).14

Conclusiones:

La mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 son asintomáticas o sintomáticamente leves y no requieren hospitalización. Sin embargo, en el momento de este escrito, hay más de 50 millones de infecciones confirmadas en todo el mundo, con más de 9 millones de casos confirmados solo en los EE. UU., De los cuales cientos de miles han requerido hospitalización y más de 225.000 han muerto. Si bien los factores del huésped como las comorbilidades, la edad y posiblemente la genética están fuertemente asociadas con la gravedad de la enfermedad, está claro que la patología de la covid-19 severa se caracteriza por una respuesta inflamatoria desregulada, la llamada "tormenta de citocinas", junto con una respuesta trombótica que involucra niveles elevados de dímero D y coagulopatías que van desde pequeños trombos de vasos hasta Coagulación intravascular diseminada o DIC. La tormenta de citoquinas se manifiesta a través de altos niveles de citocinas proinflamatorias como la IL-1ß, IL-6, IL-18 y TNF a. Los efectos sistémicos acumulativos de la respuesta hiperinflamatoria y la actividad trombótica desregulada pueden conducir a una falla y muerte multiorgánicas. En la ausencia actual de cualquier intervención profiláctica efectiva, se necesitan urgentemente la terapéutica capaz de alterar beneficiosamente estos procesos desregulados y la recuperación de apoyo.

Una característica sorprendente de la desregulación inmune, la progresión de la enfermedad y los mecanismos de daño de órganos en la Covid-19 es su similitud con las respuestas biológicas a la exposición ionizante de la radiación a dosis suficientemente grandes como para causar el síndrome de radiación aguda, ARS, (menor a un nivel de 2 Grays en humanos). La similitud de las respuestas inflamatorias y los daños de órganos causados por la Covid-19 y la radiación ofrece una oportunidad para posibles intervenciones de la COVID-19. Hay una gran cantidad de datos (detallados anteriormente) y una amplia experiencia desde el campo de la biología de la radiación para el desarrollo de mitigadores de radiación que se dirigen a la desregulación inducida por la radiación de la inflamación, la fibrosis pulmonar y el daño vascular que pueden conducir a la insuficiencia múltiple y la muerte por radiación. Una característica similar a la vista en la Covid-19. Muchos de estos agentes se encuentran actualmente en niveles preclínicos de desarrollo, pero varios ya tienen licencia como mitigadores de radiación y están aprobados por la FDA para su uso en humanos (véase el Neupogen®, Neulasta®, Leukine®), o han demostrado seguridad en ensayos clínicos humanos para otras indicaciones, y, por lo tanto, están bien recolectados para una posible traducción a las indicaciones de la Covid-19. Finalmente, quizás la definición más verdadera de superposición entre la radiación y la Covid-19, es la propuesta novedosa (y sin embargo "de la vieja escuela"), que la radioterapia con dosis bajas (LDRT) que implica la exposición del tórax del paciente, puede tener eficacia en contrarrestar las infecciones pulmonares, incluidas las causadas por la infección por SARS-CoV-2. Este concepto se basa en estudios sobre el uso de exposiciones a la radiación a principios de 1900, antes del advenimiento de los antibióticos modernos, en los que se usó la radiación para tratar las neumonías resultantes de infecciones bacterianas o virales (344). Sin embargo, esta propuesta de tratamiento no está exenta de controversia. Ya se han publicado numerosos editoriales y comentarios (345–352) y la discusión en torno a esta modalidad de tratamiento sin duda

continuará. No obstante, la radioterapia con dosis bajas, LDRT, no se considera un posible mitigador del daño por radiación de dosis altas al pulmón, y por lo tanto, este tratamiento generalmente cae fuera del alcance de la revisión actual.

Mientras que la experiencia médica en los campos de las enfermedades infecciosas, pulmonología, inmunología, reumatología y hematología son caminos críticos hacia adelante en la búsqueda de intervenciones terapéuticas de la covid-19, la superposición sustancial en la patobiología entre Covid-19 y el síndrome de radiación aguda, ARS, presenta la posibilidad fácil traducible, potencialmente traducible, de intervenciones farmacológicas de alto impacto que fueron evaluadas originalmente y/o desarrolladas para mitigar la lesión por radiación en humanos. Del mismo modo, es posible que, dado la amplia gama de nuevos enfoques de tratamiento de la Covid-19 consideran para una posible eficacia en las infecciones de la Covid-19, algunos de estos podrían ser reutilizados algún día para su uso como contramedidas médicas de radiación.

EXPRESIONES DE GRATITUD

In memorian:

Un amigo y colega del NIAID, el Coronel (Retirado) Y el Dr. David Barillo fallecieron tristemente debido a complicaciones del Covid 19 el 11 de agosto de 2020. David fue un importante mentor y voz en la comunidad en el área de Lesiones por radiación cutánea (como Director Médico de Argentum), debido en parte a su carrera dedicada al cuidado de las bajas de combate, y como cirujano de quemaduras graves. Todos los que tuvieron la suerte de conocer su gran personalidad, pasión por la ciencia y dedicación en salvar vidas por salvar vidas.